

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 63-057588

(43)Date of publication of application : 12.03.1988

(51)Int.Cl.

C07D491/10
A61K 31/395
C07D495/10
// (C07D495/10
C07D235:00
C07D333:00)

(21)Application number : 61-199924

(71)Applicant : SANWA KAGAKU KENKYUSHO CO LTD

(22)Date of filing : 28.08.1986

(72)Inventor : KURONO MASATSUNE
KONDO YASUAKI
YAMAGUCHI TAKUJI
USUI TOSHINAO
TERADA TADASHI
ASANO KYOICHI
MIZUNO KUNIHARU
MATSUBARA AKIRA
KATO NORIAKI
SAWAI KIICHI

(54) HYDANTOIN DERIVATIVE, SALT AND, PRODUCTION THEREOF AND PREVENTING AND TREATING, AGENT FOR DIABETIC COMPLICATION

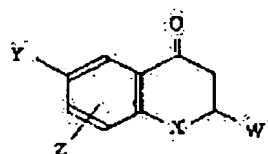
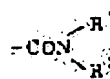
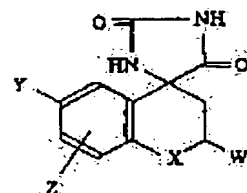
(57)Abstract:

NEW MATERIAL: A racemic or optically active compound expressed by formula I {W' is halogenomethyl, 1H-tetrazol-5-yl, -COOR[R is H, alkyl, -(CH₂CH₂O)_nCH₃ (n is 1-13) or substituted phenyl], formula II (R₁ and R₂ are R etc.), -CH₂OR₃ (R₃ is H or alkyl) etc; X is O or S; Y and Z are H, halogen, alkyl, alkoxy or alkylmercapto}.

EXAMPLE: dl-6-Fluoro-2,3-dihydro-2',5'-dioxo-spiro[4H-1-benzopyran-4,4'-imidazolidine]-2-carboxamide.

USE: A preventing and treating agent for diabetic complication.

PREPARATION: A compound expressed by formula III is reacted with a metal cyanide and ammonium carbonate.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

⑫ 公開特許公報(A)

昭63-57588

⑬ Int.Cl.⁴

識別記号

庁内整理番号

⑭ 公開 昭和63年(1988)3月12日

C 07 D 491/10

A 61 K 31/395

C 07 D 495/10

ADP

7430-4C

8615-4C ※審査請求 未請求 発明の数 3 (全18頁)

⑮ 発明の名称 ヒダントイン誘導体、その塩、これらの製法並びに該化合物を有効成分とする糖尿病合併症の予防及び治療剤

⑯ 特 願 昭61-199924

⑰ 出 願 昭61(1986)8月28日

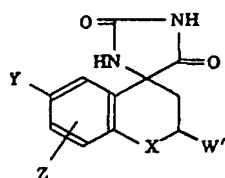
⑱ 発 明 者 黒 野 昌 庸 三重県員弁郡東員町笹尾西3丁目6-7
 ⑱ 発 明 者 近 藤 保 昭 愛知県春日井市篠木町5丁目56
 ⑱ 発 明 者 山 口 卓 治 三重県桑名市大字東方174-1
 ⑱ 発 明 者 臼 井 敏 直 岐阜県岐阜市南鷗5丁目45
 ⑱ 発 明 者 寺 田 直 史 愛知県名古屋市中区白壁4丁目47
 ⑱ 発 明 者 浅 野 恭 一 愛知県名古屋市中区守山北山39-95
 ⑰ 出 願 人 株式会社 三和化学研究所 愛知県名古屋市中区東外堀町35番地
 ⑲ 代 理 人 弁理士 佐々木 功
 最終頁に続く

明 細 書

1. 発明の名称 ヒダントイン誘導体、その塩、これらの製法並びに該化合物を有効成分とする糖尿病合併症の予防及び治療剤

2. 特許請求の範囲

(1) 一般式



〔1〕

(式中 W' はハロゲンメチル基、1H-テトラゾール-5-イル基、-COOR 基〔R は水素、アルキル基、-(CH₂CH₂O)_nCH₃ 基(n は1~13の整数)又は置換フェニル基を意味する〕、

-CON₂^{R¹}_{R²} 基〔R¹ 及び R² は同一又は異なり、そ

れぞれ水素、アルキル基、-(CH₂CH₂O)_nCH₃ 基

(n は1~13の整数)又は置換フェニル基を意味し、又は R¹ 及び R² は一揃にて窒素原子と共に或いは更に他の窒素又は酸素原子と共に5~6員の複素環を形成していることができる〕、-CH₂OR³ 基(R³ は水素又はアルキル基を意味す

る)又は -CH₂N₂^{R⁴}_{R⁵} 基(R⁴ 及び R⁵ は同一又は

異なり、それぞれ水素又はアルキル基を意味する)を意味し、X は酸素又は硫黄原子を意味し、Y 及び Z は同一又は異なり、それぞれ水素、ハロゲン、アルキル基、アルコキシ基又はアルキルメルカプト基を意味する)

にて示される、ラセミ型又は光学活性型のヒダントイン誘導体及びその塩。

(2) X が酸素を意味し、Y がハロゲンを意味し、Z が水素を意味していることを特徴とする、特許請求の範囲第1項に記載の誘導体及びその塩。

(3) d-6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-2',5'-ジオキソ-スピロ〔4H-1-ベンゾピラン-4,4'-イミダゾリジン〕-2-カルボキサミドで

あることを特徴とする、特許請求の範囲第1又は2項に記載の誘導体及びその塩。

(4) dl-6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-2',5'-ジオキソ-スピロ〔4H-1-ベンゾピラン-4,4'-イミダゾリジン〕-2-カルボキサミドであることを特徴とする、特許請求の範囲第1又は2項に記載の誘導体及びその塩。

(5) d-6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-2-ヒドロキシメチル-スピロ〔4H-1-ベンゾピラン-4,4'-イミダゾリジン〕-2',5'-ジオンであることを特徴とする、特許請求の範囲第1又は2項に記載の誘導体及びその塩。

(6) dl-6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-2-ヒドロキシメチル-スピロ〔4H-1-ベンゾピラン-4,4'-イミダゾリジン〕-2',5'-ジオンであることを特徴とする、特許請求の範囲第1又は2項に記載の誘導体及びその塩。

(7) d-2-クロロメチル-6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-スピロ〔4H-1-ベンゾピラン-4,4'-イミダゾリジン〕-2',5'-ジオンであ

ることを特徴とする、特許請求の範囲第1又は2項に記載の誘導体及びその塩。

(8) dl-2-クロロメチル-6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-スピロ〔4H-1-ベンゾピラン-4,4'-イミダゾリジン〕-2',5'-ジオンであることを特徴とする、特許請求の範囲第1又は2項に記載の誘導体及びその塩。

(9) d-2-プロモメチル-6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-スピロ〔4H-1-ベンゾピラン-4,4'-イミダゾリジン〕-2',5'-ジオンであることを特徴とする、特許請求の範囲第1又は2項に記載の誘導体及びその塩。

(10) dl-2-プロモメチル-6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-スピロ〔4H-1-ベンゾピラン-4,4'-イミダゾリジン〕-2',5'-ジオンであることを特徴とする、特許請求の範囲第1又は2項に記載の誘導体及びその塩。

(11) dl-フルオロ-2,3-ジヒドロ-2',5'-ジオキソ-スピロ〔4H-1-ベンゾピラン-4,4'-イミダゾリジン〕-2-カルボン酸であること

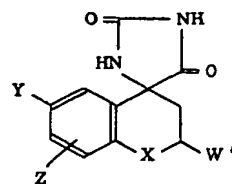
を特徴とする、特許請求の範囲第1又は2項に記載の誘導体及びその塩。

(12) dl-6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-2',5'-ジオキソ-スピロ〔4H-1-ベンゾピラン-4,4'-イミダゾリジン〕-2-カルボン酸のメチルエステルであることを特徴とする、特許請求の範囲第1又は2項に記載の誘導体及びその塩。

(13) dl-6-フルオロ-2-フルオロメチル-2,3-ジヒドロ-スピロ〔4H-1-ベンゾピラン-4,4'-イミダゾリジン〕-2',5'-ジオンであることを特徴とする、特許請求の範囲第1又は2項に記載の誘導体及びその塩。

(14) dl-2-アミノメチル-6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-スピロ〔4H-1-ベンゾピラン-4,4'-イミダゾリジン〕-2',5'-ジオンであることを特徴とする、特許請求の範囲第1又は2項に記載の誘導体及びその塩。

(15) 一般式



(1)

(式中W'はハロゲンメチル基、1H-テトラゾール-5-イル基、-COOR基〔Rは水素、アルキル基、-(CH₂CH₂O)_nCH₃基(nは1~113の整数)又は置換フェニル基を意味する〕、

-CON_{R¹}_{R²}基〔R¹及びR²は同一又は異なり、そ

れぞれ水素、アルキル基、-(CH₂CH₂O)_nCH₃基(nは1~113の整数)又は置換フェニル基を意味し、又はR¹及びR²は一緒にて窒素原子と共に或いは更に他の窒素又は酸素原子と共に5~6員の複素環を形成していることができる〕、-CH₂OR³基(R³は水素又はアルキル基を意味す

る)又は-CH₂N_{R⁴}_{R⁵}基(R⁴及びR⁵は同一又は

異なり、それぞれ水素又はアルキル基を意味する)を意味し、Xは酸素又は硫黄原子を意味し、Y及びZは同一又は異なり、それぞれ水素、ハロゲン、アルキル基、アルコキシ基又はアルキルメルカプト基を意味する)

にて示されるラセミ型のヒダントイン誘導体を光学活性有機塩基である分割剤で処理してそれぞれのジアステレオマー塩を得、次いでこのジアステレオマー塩を分解することにより上記の式Iで示される右旋性又は左旋性を有する化合物を得、必要に応じ塩に変ずることを特徴とする、光学活性型のヒダントイン誘導体及びその塩の製法。

04 光学活性な有機塩基が光学活性アルカロイド、(+)- α -フェネチルアミン、(-)- α -フェネチルアミン、(+)- β -アミノメチルピナン、(-)- β -アミノメチルピナンから選択されることを特徴とする、特許請求の範囲第15項に記載の製法。

05 光学活性アルカロイドがアルシン、シンコニジン、キニン及びこれらの4級塩塩基から選択

る)又は $-\text{CH}_2\text{N} \begin{smallmatrix} \text{R}^4 \\ \text{R}^5 \end{smallmatrix}$ 基(R^4 及び R^5 は同一又は異なり、それぞれ水素又はアルキル基を意味する)を意味し、Xは酸素又は硫黄原子を意味し、Y及びZは同一又は異なり、それぞれ水素、ハロゲン、アルキル基、アルコキシ基又はアルキルメルカプト基を意味する)

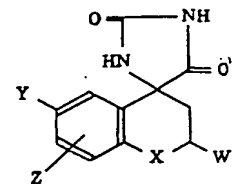
にて示されるラセミ型又は光学活性型のヒダントイン誘導体及びその塩の少なくとも1種を有効成分としていることを特徴とする、糖尿病合併症の予防及び治療剤。

06 有効成分が

- a) d-6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-2',5'-ジオキソ-スピロ[4H-1-ベンゾピラン-4,4'-イミダゾリジン]-2-カルボキサミド、
- b) dl-6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-2',5'-ジオキソ-スピロ[4H-1-ベンゾピラン-4,4'-イミダゾリジン]-2-カルボキサミド、
- c) d-6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-2-ヒドロキシメチル-スピロ[4H-1-ベンゾピ

されることを特徴とする、特許請求の範囲第15又は16項に記載の製法。

07 一般式



[I]

[式中W'はハロゲンメチル基、1H-テトラゾール-5-イル基、-COOR基(Rは水素、アルキル基、 $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{CH}_3$ 基(nは1~113の整数)又は置換フェニル基を意味する)、

$-\text{CON} \begin{smallmatrix} \text{R}^1 \\ \text{R}^2 \end{smallmatrix}$ 基(R^1 及び R^2 は同一又は異なり、それぞれ水素、アルキル基、 $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{CH}_3$ 基(nは1~113の整数)又は置換フェニル基を意味し、又は R^1 及び R^2 は一緒にて窒素原子と共に或いは更に他の窒素又は硫黄原子と共に5~6員の複素環を形成していることができる)、 $-\text{CH}_2\text{OR}^3$ 基(R^3 は水素又はアルキル基を意味す

- ラン-4,4'-イミダゾリジン]-2',5'-ジオン、
- d) dl-6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-2-ヒドロキシメチル-スピロ[4H-1-ベンゾピラン-4,4'-イミダゾリジン]-2',5'-ジオン、
- e) d-2-クロロメチル-6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-スピロ[4H-1-ベンゾピラン-4,4'-イミダゾリジン]-2',5'-ジオン、
- f) dl-2-クロロメチル-6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-スピロ[4H-1-ベンゾピラン-4,4'-イミダゾリジン]-2',5'-ジオン、
- g) d-2-ブロモメチル-6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-スピロ[4H-1-ベンゾピラン-4,4'-イミダゾリジン]-2',5'-ジオン、
- h) dl-2-ブロモメチル-6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-スピロ[4H-1-ベンゾピラン-4,4'-イミダゾリジン]-2',5'-ジオン、
- i) dl-6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-2',5'-ジオキソ-スピロ[4H-1-ベンゾピラン-4,4'-イミダゾリジン]-2-カルボン酸、
- j) dl-6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-2',5'-

- ジオキソ-スピロ〔4H-1-ベンゾピラン-4,4'-イミダゾリン〕-2-カルボン酸のメチルエステル、

- k) dl-6-フルオロ-2-フルオロメチル-2,3-ジヒドロ-スピロ〔4H-1-ベンゾピラン-4,4'-イミダゾリン〕-2',5'-ジオン、
 l) dl-2-アミノメチル-6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-スピロ〔4H-1-ベンゾピラン-4,4'-イミダゾリン〕-2',5'-ジオン及び
 m) これらの塩

の少なくとも1種であることを特徴とする、特許請求の範囲第18項に記載の糖尿病合併症の予防及び治療剤。

3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明はヒダントイン誘導体、その塩、これらの製法並びに該化合物を有効成分とする糖尿病合併症の予防及び治療剤に係る。

(従来の技術)

糖尿病の治療に関しては従来から種々の研究が

ルヤガラクトールが糖尿病患者やガラクトース血症患者の水晶体、末梢神経、腎臓等に蓄積される場合に上述の合併症の発現することが知られているからである〔"Jap. J. Ophthalmol." 第20巻、第399頁(1976年)、“Int.

Congr. Ser. Excerpta Med.” 第403巻、第594頁(1977年)及び“Metabolism” 第28巻、第456頁(1979年)〕。

(発明が解決しようとする問題点)

本発明は上記のようなアルドース還元酵素阻害物質の研究を基礎とするものであって、新規なアルドース還元酵素阻害物質を提供し、これによってソルビトールやガラクトールの体内蓄積を阻止し、延いては既述の糖尿病合併症の予防や治療を可能ならしめようとするものである。

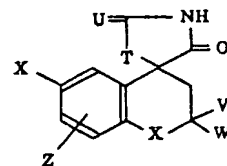
(問題点を解決するための手段及び作用)

本発明者等は糖尿病合併症の予防及び治療剤の研究、開発を鋭意試みた結果、一般式

なされて来ており、その結果経口投与剤としてスルホニルウレア剤、メソ硫酸塩剤、グアニジン誘導体製剤等が開発され、臨床治療に利用されるに至っているが、これらは過血糖に対する対症療法剤に過ぎない。更に、糖尿病に関しては、特殊な慢性的合併症例えば糖尿病性白内障、糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症、糖尿病性腎症等の難治性疾患が発生する場合がある。

糖尿病に伴うこれら難治性疾患の治療に有効な薬剤を開発する研究は従来から鋭意なされて来ているも未だ成功例は殆んどないのが実情であり、これら合併症の有効な治療法は依然として確立されていないと云っても過言ではない。

糖尿病合併症に対する治療薬開発研究の一環としてはアルドース還元酵素阻害物質に関する探索がある。何故ならば、アルドース還元酵素はヒト及び他の動物においてアルドース例えばグルコースやガラクトースを対応するポリオール例えばソルビトールやガラクトールに還元する酵素であって、この酵素の作用により生成したソルビトール



(式中Tは硫黄原子又は水素置換窒素原子を意味し、Uは酸素原子、硫黄原子又はイミノ基を意味し、V及びWの一方は水素、ハロゲンメチル基、1H-テトラゾール-5-イル基、-COOR基〔Rは水素、アルキル基、 $-(CH_2CH_2O)_nCH_3$ 基〔nは1~113の整数〕又は置換フェニル基を意味する〕、 $-CON(R^1)(R^2)$ 基〔R¹及びR²は同一又は異なり、それぞれ水素、アルキル基、 $-(CH_2CH_2O)_nCH_3$ 基〔nは1~113の整数〕、置換フェニル基を意味し、又はR¹及びR²は一緒にて且つ窒素又は酸素原子と共に炭素環を形成していることができる〕、 $-CH_2OR^5$ 基〔R⁵は水素又はアルキル基を意味する〕又は $-CH_2N(R^4)(R^5)$

(R^4 及び R^5 は同一又は異なり、それぞれ水素又はアルキル基を意味する)を意味し、V 及び W の他方は水素又はアルキル基を意味し、X は酸素又は硫黄原子を意味し、Y 及び Z は同一又は異なり、それぞれ水素、ハロゲン、アルキル基、アルコキシ基又はアルキルメルカプト基を意味しており、但し T が水素置換窒素原子であり且つ U が酸素原子である場合に、V 及び W の一方が水素を意味し且つ他方が水素又はアルキル基を意味することはない)

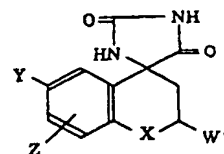
にて示されるスピロ-3-ヘテロアゾリジン誘導体が有効であることを見出し、その旨の特許出願をなした(特願昭60-41234)。

上記一般式にて示される化合物に関して、その後更に検討を重ねた結果、上記一般式に包括される化合物の中で殊に一般式

を意味し、X は酸素又は硫黄原子を意味し、Y 及び Z は同一又は異なり、それぞれ水素、ハロゲン、アルキル基、アルコキシ基又はアルキルメルカプト基を意味する)

にて示されるラセミ型及び光学活性型のヒダントイン誘導体並びにその塩が糖尿病合併症の予防及び治療剤として極めて優れていることを見出し、本発明を完成するに至ったのである。

本発明による上記式 I の化合物においてアルキル基とは直鎖状、枝鎖状又は環状アルキル基を意味し、直鎖状アルキル基としては炭素数 1~6 のもの例えばメチル、エチル、n-プロピル、n-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシル等を挙げることができ、枝鎖状アルキル基としてはイソプロピル、イソブチル、n-ブチル、t-ブチル等を挙げることができ、又環状アルキル基としては炭素数 3 以上のもの例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチン、シクロヘキシル等を挙げることができる。ハロゲノメチル基としてはフルオロメチル、クロロメチル、ブロムメチル、



(1)

{ 式中 W' はハロゲノメチル基、1H-テトラゾール-5-イル基、 $-COOR$ 基 (R は水素、アルキル基、 $-(CH_2CH_2O)_nCH_3$ 基 (n は 1~113 の整数) 又は置換フェニル基を意味する)、

$-CON(R^1)(R^2)$ 基 (R^1 及び R^2 は同一又は異なり、それぞれ水素、アルキル基、 $-(CH_2CH_2O)_nCH_3$ 基 (n は 1~113 の整数) 又は置換フェニル基を意味し、又は R^1 及び R^2 は一緒にて窒素原子と共に或いは更に他の窒素又は酸素原子と共に 5~6 員の複素環を形成していることができる)、 $-CH_2OR^3$ 基 (R^3 は水素又はアルキル基を意味する) 又は $-CH_2N(R^4)(R^5)$ 基 (R^4 及び R^5 は同一又は異なり、それぞれ水素又はアルキル基を意味する)

ヨードメチル等を挙げることができる。 n はポリエチレングリコールメチルエーテル部分の平均重合度に関するものであり、この平均重合度としては各種のものがあるが代表例としては $n = 4, 7, 12, 16, 42$ 及び 113 のものを挙げることができる。置換フェニル基の置換基としては o , m 又は p 位の塩素、臭素、メチル、メトキシ及びヒドロキシを挙げることができる。 $-N(R^1)(R^2)$ におい

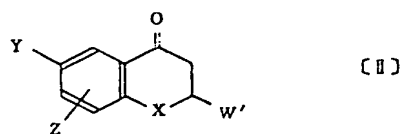
て置換基 R^1 及び R^2 が一緒にて且つ窒素又は酸素原子と共に複素環を形成する場合の例としてはピロリジン、モルホリン、ピペリジン、ピペラジン等を挙げることができる。アルコキシ基及びアルキルメルカプト基としては直鎖状アルキル基を有するもの例えばメトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、n-ブトキシ、n-ペンチルオキシ、n-ヘキシルオキシ等及びメチルメルカプト、エチルメルカプト、n-プロピルメルカプト、n-ブチルメルカプト、n-ペンチルメルカプト、n-ヘキシルメルカプト等を挙げることができ、又枝鎖

状アルキル基を有するもの例えばイソプロポキシ、イソブトキシ、 γ -ブトキシ、 γ -ブチル等及びイソプロピルメルカプト、イソブチルメルカプト、 γ -ブチルメルカプト、 γ -ブチルメルカプト等を挙げることができる。ハロゲン原子としては弗素、塩素、臭素及びアスタト素があるが、弗素が殊に好ましい。

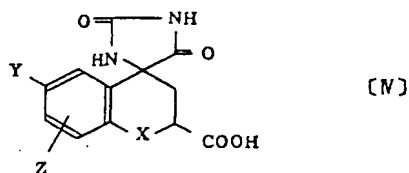
本発明による化合物の塩とは医薬として許容し得る塩を意味し、具体的にはナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムイオン等の陽イオンと結合して形成される塩を意味している。

式Iにて示される化合物は下記2ルートの何れかにより製造することができる。

ルート A
一般式

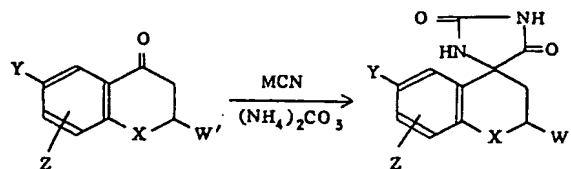


いて一般式



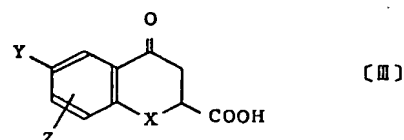
(式中X、Y及びZは前記の意味を有する)
にて示される化合物を合成し、次いで自体公知の反応を用い例えば下記のようにして2-カルボキサミド誘導体[V]、2-エステル誘導体[VI]、2-ヒドロキシメチル誘導体[VII]、2-アルコキシメチル誘導体[VIII]、2-ハロゲンメチル誘導体[X]及び2-アミノメチル誘導体[XI]に導く方法。

(式中W'、X、Y及びZは前記の意味を有する)
にて示される化合物と、金属シアン化物と、炭酸アンモニウムとを反応させる方法。このルートAは次式にて示される。

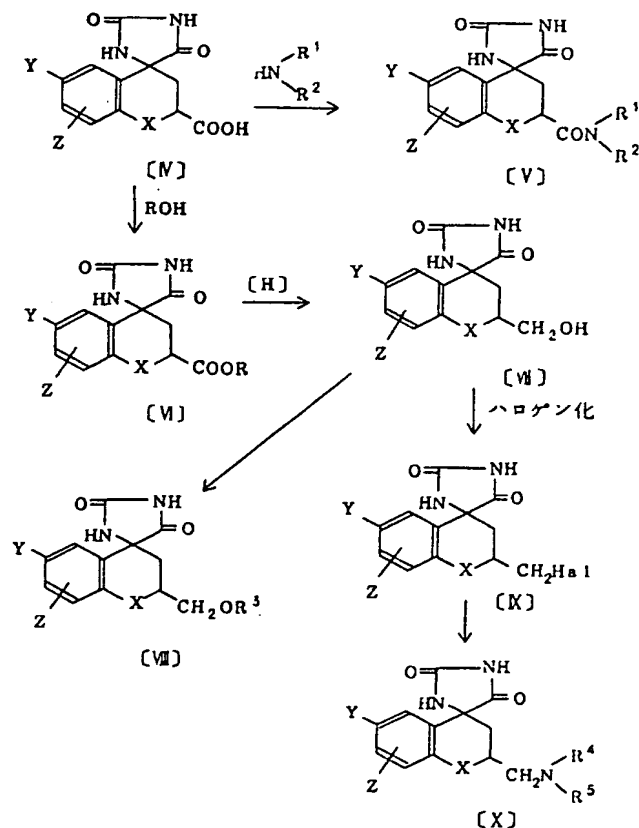


(式中W'、X、Y及びZは前記の意味を有し、Mはカリウム又はナトリウムを意味する)

ルート B
一般式



(式中X、Y及びZは前記の意味を有する)
にて示される化合物から出発し、上記ルートAと同様に金属シアン化物及び炭酸アンモニウムを用



(式中 R 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 X 、 Y 及び Z は前記の意味を有し、 H_{al} はハロゲン原子を意味する)

このようにして得られた本発明による化合物 [I] に関してはスピロ〔4H-1-ベンゾピラン-4,4'-イミダゾリジン〕環の2位及び4位の不斉炭素原子に由来する2種の立体異性体(ジアステレオマー)の生成が予想される。しかるに、上述のルートAに示される方法によれば、一方の異性体が立体特異的優勢差を以って製造され且つ再結晶と云う簡単な操作により単離することができ、しかも単離されたその異性体がソルビトールやガラクトール等のポリオールの蓄積抑制作用等の薬理活性において高いのである。即ちルートAにおいて優勢に製造される異性体と他の異性体との生成比率は約5対1乃至10対1であり、しかもポリオール蓄積抑制率を比較する場合に、前者は後者の10倍以上となるのである。

尚、ルートBに示される方法においても、化合物 [N] の内で優勢に得られる結晶を用いてその後

の反応を行なうことにより各優勢体を収率良く合成することができる。

ルートA及びBにおいて、優勢に得られる結晶はd1体であって高い活性を有しているが、本発明者等は更にこのd1体の光学分割を実施した結果、d体及びl体が共に活性を有しており殊にd体はd1体と比較してもその活性が2倍以上高いことを見出したのである。

本発明による式Iの化合物の中で光学活性を有するd体及びl体を得る方法としては、対応するd1体を光学分割すれば良いので種々の方法が考えられるが、好ましい結果が得られる1例を示せば下記の通りである。

d1体の化合物 [I] をプルシン、シンコニン、キニン及びこれらの4級塩塩基等の光学活性アルカロイド、 α -フェネチルアミン(d体及びl体)又は3-アミノメチルピナン(d体及びl体)等の分割剤で常法により処理してそれぞれのジアステレオマーの塩を得、これを常法により分解すれば光学活性な化合物 [I] を得ることができる。尚、

光学分割剤としてシンコニン・メトヒドロキシド又はキニン・メトヒドロキシドを用いた場合について若干具体的に述べれば次の通りである。d1体の化合物 [I] をメタノール、エタノール、アセトン等の有機溶媒に溶解させ、これに当量のキニン・メトヒドロキシド水溶液を添加し、次いでこの混合溶液を減圧濃縮すれば対応する化合物のN-メチルキニウム塩がアモルファス状物質として得られる。このアモルファス状物質をメタノール、エタノール、イソプロパノール、アセトン等の有機溶媒に溶解させ、放置すれば結晶が生成する。この結晶を回収し再結晶させればd体の化合物のN-メチルキニウム塩が得られるので、この塩を塩酸で処理し常法により有機溶媒から再結晶させればd体の化合物 [I] が得られる。一方、上記d体の化合物の塩を分別した母液を濃縮すればl体を主成分とする化合物のN-メチルキニウム塩が得られるので、この塩を塩酸で処理すればl体を主成分とする化合物の結晶が得られる。この結晶をメタノール、エタノール、アセトン等の有機溶媒

に再び溶解させ、これに当量のシンコニン・メトヒドロキシド水溶液を添加し、この混合溶液を減圧濃縮すればl体を主成分とする化合物のN-メチルシンコニウム塩が得られる。この塩をメタノール、エタノール、イソプロパノール、アセトン等の有機溶媒に溶解させ、放置して得られる結晶を再結晶させればl体の化合物のN-メチルシンコニウム塩が得られる。この塩を塩酸で処理し、常法により有機溶媒から再結晶させればl体の化合物 [I] が得られる。

上記方法は分割剤として先ずキニン・メトヒドロキシドを用いてd体を得、次いでシンコニン・メトヒドロキシドを用いてl体を得る方法であるが、逆にシンコニン・メトヒドロキシドを用いて先ずl体を得た後に、キニン・メトヒドロキシドを用いてd体を得るようになしても実施することができる。

尚、式N、VI及びVIIにて示される化合物を上記と同様な方法で光学分割して、それぞれd体、l体を得、これらを原料としてルートBに示される

合成を行なうことにより式 V、VI、IX 及び X にて示される化合物の d 体及び l 体をそれぞれ得ることもできる。

(発明の効果)

本発明により得られた式 I の化合物、殊にその d 体及び dl 体、殊に d 体は極めて優れたアルドース還元酵素阻害作用を有しており、従って従来難治性疾患とされて来た糖尿病合併症の予防及び治療に有用であると謂う効果を本発明はもたらす。

(医薬とする場合の剤型及び投与量)

本発明による化合物又はその塩を有効成分として製剤化する場合の剤型に格別な制限はなく、従って錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、坐剤のような固型製剤となすことも、溶液、懸濁液、乳剤のような液状製剤となすこともでき、これらの製剤化は常法により行なうことができる。

固型製剤となす場合にはデンプン、乳糖、グルコース、磷酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、アラビアゴム等の賦形剤を用いることができ、必要であれば滑沢剤、結合剤、崩壊剤、被覆

剤、着色剤等を用いることもできる。液状製剤となす場合には安定剤、溶解助剤、懸濁化剤、乳化剤、緩衝剤、保存剤等を用いることができる。

本発明による化合物又はその塩の投与量はその種類、剤型、疾患の程度、患者の年齢等のファクタに依存するが、通常成人に対し 0.1~500mg/日程度、殊に 1~150mg/日程度が適当である。

(実施例等)

次に、製造例、薬効薬理試験例及び製剤例に関連して本発明を更に具体的に説明する。

製造例 1

d1-6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-2',5'-ジ
オキソ-スピロ[4H-1-ベンゾピラン-
4,4'-イミダゾリジン]-2-カルボン酸

シアン化カリウム 16.1g (0.248 モル) と、炭酸アンモニウム 71.4g (0.744 モル) と、6-フルオロ-3,4-ジヒドロ-4-オキソ-2H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸 26.0g (0.124 モル) と、水 237ml との混合物を 65-70℃ で 24 時間撹拌した。反応混合物を

元素分析, $C_{12}H_9FN_2O_5$:

計算; C 51.43, H 3.24, N 10.00

実測; C 51.15, H 3.28, N 9.98

製造例 2

d1-6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-2',5'-ジ
オキソ-スピロ[4H-1-ベンゾピラン-
4,4'-イミダゾリジン]-2-カルボキサミド

a) 製造例 1 に記載の方法により得たる 6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-2',5'-ジオキソ-スピロ[4H-1-ベンゾピラン-4,4'-イミダゾリジン]-2-カルボン酸の単一ジアステレオマー体 15.0g (0.536 モル) をピリジン 1.0ℓ に溶解させた溶液を冷却して 10℃ 以下となす。この冷溶液にテトラクロルシラン 66.6g (0.392 モル) を 10℃ 以下で添加し、15 分間撹拌した。次いで 10℃ 以下でアンモニアガスを過剰量導入し、この溶液を室温で 12 時間撹拌した。得られた反応溶液をメタノール 3.0ℓ 中に注加し、不溶物を除去し、母液を留去させて得た残液に水 1.2ℓ を添加し、1 時間撹拌し、生成した結晶を回収

次いで 80-90℃ で 15 分間加熱撹拌した後、室温に冷却させ、濃塩酸を添加して酸性となし、析出した結晶を回収して 6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-2',5'-ジオキソ-スピロ[4H-1-ベンゾピラン-4,4'-イミダゾリジン]-2-カルボン酸のジアステレオマー混合物 (5 対 1) を淡黄色結晶として 30.6g 得た。

この結晶を水から再結晶させて所望化合物の単一ジアステレオマー体 20.4g (58.8%) を得た。

融点: 294-298℃ (分解)

IR スペクトル ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$) cm^{-1} :

1770, 1750, 1720

NMR スペクトル (DMSO- d_6) δ ppm :

1.88 - 2.80 (2H, m)

5.23 (1H, dd)

6.83 - 7.38 (3H, m)

8.37 (1H, brs)

11.07 (1H, brs)

Mass スペクトル (EI/DI) m/z :

280 (M^+), 262, 234, 219

した。この結晶をメタノールから再結晶させれば、所望化合物110g(73.2%)が得られる。

融点: 286-300°C(分解)

IRスペクトル($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$) cm^{-1} :

1770, 1720, 1670

NMRスペクトル(DMSO- d_6) δ ppm:

1.83 - 2.67 (2H, m)

5.17 (1H, dd)

6.93 - 7.33 (3H, m)

7.57及び7.80 (2H, brs)

8.47 (1H, brs)

11.07 (1H, brs)

Massスペクトル(EI/DI) m/z :

279(M^+), 262, 235, 219

元素分析, $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{FN}_3\text{O}_4$:

計算 C 51.62, H 3.61, N 15.05

実測 C 51.79, H 3.58, N 14.98

b) 製造例1に記載の方法により得たる6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-2',5'-ジオキソ-スピロ[4H-1-ベンゾピラン-4,4'-イミダゾリ]

8.98 (1H, brs)

11.18 (1H, brs)

Massスペクトル(EI/DI) m/z :

279(M^+), 236, 193, 192, 165

元素分析, $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{FN}_3\text{O}_4$:

計算 C 51.62, H 3.61, N 15.05

実測 C 51.57, H 3.62, N 15.01

尚、融点286-300°C(分解)の化合物と融点285-295°C(分解)の化合物との処理活性(ポリオール蓄積抑制率)を測定した処、前者は後者の10倍以上活性の高いことが判明した。

製造例3

d1-6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-2',5'-ジオキソ-スピロ[4H-1-ベンゾピラン-4,4'-イミダゾリジン]-2-カルボキサミド

の分割

a) d体の製造

製造例2に記載の方法により得た融点286-300°C(分解)を有するd1-6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-2',5'-ジオキソ-スピロ[4H-

ジン]-2-カルボン酸のジアステレオマー混合物(5対1)29.9g(107ミリモル)を、ピリジン320mlに溶解させ、テトラクロルシラン20.7g(122ミリモル)と過剰量のアンモニアガスとを上記a)項と同様の方法で添加した。

以下、上記a)項と同様に処理して得られた結晶をエタノールから再結晶させれば上記a)項と同様の物性を有する所望化合物14.4g(48.5%)が得られる。

尚、この再結晶母液から融点が285-295°C(分解)であって下記の物性を有する、所望化合物~~である~~のジアステレオマーが結晶として得られた。

IRスペクトル($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$) cm^{-1} :

1765, 1724, 1660

NMRスペクトル(DMSO- d_6) δ ppm:

1.95 - 2.68 (2H, m)

4.55 (1H, dd)

6.83 - 7.48 (3H, m)

7.58及び7.81 (2H, brs)

1-ベンゾピラン-4,4'-イミダゾリジン]-2-カルボキサミド10.0g(35.8ミリモル)をメタノール500mlに懸濁させ、氷冷攪拌下にキニン・メトヒドロキシド水溶液(36.0ミリモル)〔「J. Am. Chem. Soc.」第63巻1368頁(1941年)〕を滴加した。この混合物を室温で2.0時間攪拌した後、濃縮膜固させて得た淡黄色アモルファスをエタノール150mlに溶解させ、全量が100mlとなる迄減圧濃縮し、2日間放置した。析出した結晶をろ取し、得られた結晶をエタノールから再結晶させれば下記物性を有するN-メチルキニウム・d-6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-2',5'-ジオキソ-スピロ[4H-1-ベンゾピラン-4,4'-イミダゾリジン]-2-カルボキサミド塩5.02gが得られる。

融点: 240-241°C(分解)

旋光度: $[\alpha]_D^{20} -14.3^\circ$ (メタノール)

元素分析, $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{FN}_3\text{O}_4$:

計算 C 64.17, H 5.87, N 11.34

実測 C 63.82, H 5.87, N 11.33

このようにして得られたN-メチルキニウム塩4.78g(7.74ミリモル)をエタノール17.0mlと水4.1mlの混液に溶解させ、氷冷下に1N塩酸水溶液8.00mlを添加した後室温で1時間撹拌した。反応溶液を濃縮乾固させて得た結晶性残渣に水97.0mlを添加し、室温で一晩撹拌した。析出した結晶を回収し、エタノールから再結晶させれば下記物性を有する所望のd体1.3gが得られる。

融点: 290-291°C (分解)

旋光度: $[\alpha]_D^{20} +167^\circ$ (メタノール)

元素分析, $C_{12}H_{10}FN_3O_4$

計算 C 51.62, H 3.61, N 15.05

実測 C 51.73, H 3.51, N 14.99

b) 1体の製造

上記a)項においてはN-メチルキニウム塩の結晶を回収しているが、この第一次結晶を別した母液を濃縮乾固させればアモルファス残渣が得られる。この残渣をエタノール40mlと水10mlとの混液に溶解させ、氷冷撹拌下に1N塩酸水溶液

計算 C 65.40, H 5.83, N 11.92

実測 C 65.07, H 5.84, N 11.82

上記のようにして得たN-メチルシンコニウム塩をエタノール10mlと水2mlとの混液に溶解させ、氷冷下に1N塩酸水溶液4.5mlを添加し、室温で1時間撹拌した。反応溶液を濃縮乾固させて得た結晶性残渣に水35mlを添加し、室温で一晩撹拌した。析出した結晶を回収し、エタノールから再結晶させれば下記物性を有する所望の1体880mgが得られる。

融点: 290-293°C (分解)

旋光度: $[\alpha]_D^{20} -169^\circ$ (メタノール)

元素分析, $C_{12}H_{10}FN_3O_4$:

計算 C 51.62, H 3.61, N 15.05

実測 C 51.69, H 3.52, N 14.99

製造例4

d1-6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-2',5'-ジ
オキソ-スピロ[4H-1-ベンゾピラン-
4,4'-イミダゾリジン]-2-カルボン酸のメ
チルエステル

19.0mlを滴加し、室温で1時間撹拌した。この溶液を濃縮乾固させて得られた結晶性残渣に水220mlを添加し、室温で一晩撹拌し、析出した結晶(4.88g)を回収した。この結晶2.84g(10.2ミリモル)をエタノール100mlに懸濁させ、氷冷撹拌下にシンコニン・メトヒドロキシド水溶液(11.0ミリモル)[「J. Am. Chem. Soc.」第41巻第2090頁(1919年)]を滴加した。この混合物を室温で2時間撹拌した後濃縮乾固させて得たアモルファス残渣をイソプロパノール28.0mlに溶解させて2日間放置した。析出した結晶を回収し、エタノールから再結晶させれば下記物性を有するN-メチルシンコニウム・1-6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-2',5'-ジオキソ-スピロ[4H-1-ベンゾピラン-4,4'-イミダゾリジン]-2-カルボキサミド塩2.49gが得られる。

融点: 242-243°C (分解)

旋光度: $[\alpha]_D^{20} +20.1^\circ$ (メタノール)

元素分析, $C_{32}H_{34}FN_5O_5$

製造例1に記載の方法で得られたd1-6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-2',5'-ジオキソ-スピロ[4H-1-ベンゾピラン-4,4'-イミダゾリジン]-2-カルボン酸の単一ジオステレオマー体20.4g(72.9ミリモル)をメタノール765mlに溶解させ、これに濃硫酸20.0mlを添加し、次いで1.5時間還流させた。反応液の冷後に、析出した結晶を回収し、乾燥させて所望化合物20.0g(93.4%)を得た。

融点: 291°C

IR スペクトル ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$) cm^{-1} :

1790, 1745, 1730

NMR スペクトル (DMSO- d_6) δ ppm:

1.92 - 2.85 (2H, m)

3.80 (3H, s)

5.40 (1H, dd)

7.00 - 7.43 (3H, m)

8.43 (1H, brs)

11.10 (1H, brs)

Mass スペクトル (EI/DI) m/z :

294(M⁺)、262、234、219、192、
164、137

元素分析、C₁₃H₁₁FN₂O₅：

計算 C 53.06, H 3.77, N 9.52

実測 C 53.07, H 3.62, N 9.56

製造例 5

d1-6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-2-ヒドロキシメチル-スピロ[4H-1-ベンゾピラン-4,4'-イミダゾリジン]-2',5'-ジオン

テトラヒドロフラン 100 ml 中にリチウムアルミニウムヒドリド 2.3g (0.06 モル) を添加して 5℃ に冷却させ、この溶液に、製造例 4 に記載の方法で得た d1-6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-2',5'-ジオキソ-スピロ[4H-1-ベンゾピラン-4,4'-イミダゾリジン]-2-カルボン酸メチルエステル 11.7g (0.04 モル) を懸濁させたテトラヒドロフラン 100 ml 溶液を 5℃ で添加し、得られた混合物を 15-20℃ び 20 時間撹拌した後氷水 300 ml 中に注加した。この溶液の pH を塩酸水溶液で 1.0 に調整した後酢酸エチ

製造例 6

d1-6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-2-ヒドロキシメチル-スピロ[4H-1-ベンゾピラン-4,4'-イミダゾリジン]-2',5'-ジオンの

分割

a) d 体の製造

製造例 5 に記載の方法で得られた d1-6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-2-ヒドロキシメチル-スピロ[4H-1-ベンゾピラン-4,4'-イミダゾリジン]-2',5'-ジオン 25.0g (93.9 ミリモル) をエタノール 2.5 l に溶解させ、氷冷撹拌下にキニン・メトヒドロキシド水溶液 (96.1 ミリモル) を滴加し、次いで室温で 1 時間撹拌した後溶媒を減圧留去させて残渣 66.0g を得た。この残渣をメタノールから 2 回再結晶させれば下記物性を有する N-メチルキニウム・d-6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-2-ヒドロキシメチル-スピロ[4H-1-ベンゾピラン-4,4'-イミダゾリジン]-2',5'-ジオン塩 16.4g が得られる。

ルで抽出した。有機層を水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた後に濃縮乾固した。得られた残渣をメタノールより再結晶して所望化合物 8.7g (82.0%) を得た。

融点：224-225℃ (分解)

IR スペクトル ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$) cm⁻¹：

3360、1760、1720

NMR スペクトル (DMSO-d₆) δ ppm：

1.70 - 2.40 (2H, m)

3.50 - 3.86 (2H, m)

4.50 - 4.96 (1H, m)

4.50 - 5.20 (1H, m)

6.80 - 7.47 (3H, m)

8.46 (1H, brs)

11.00 (1H, brs)

Mass スペクトル (EI/DI) m/z：

266(M⁺)、248、228

元素分析、C₁₂H₁₁FN₂O₄：

計算 C 54.14, H 4.16, N 10.52

実測 C 53.98, H 4.34, N 10.35

融点：235-237℃ (分解)

旋光度： $[\alpha]_D^{20} +5.7^\circ$ (メタノール)

元素分析、C₃₃H₃₇FN₄O₆：

計算 C 65.55, H 6.17, N 9.27

実測 C 65.64, H 6.33, N 9.28

このようにして N-メチルキニウム塩 16.0g (26.5 ミリモル) を酢酸エチル 610 ml と水 17 ml との混液に添加し、氷冷下に激しく撹拌しながら 16.0% 塩酸水溶液 17.0 ml を滴加し、次いでこの混合物を 30 分間撹拌した。

有機層を分取し、水層については更に酢酸エチル抽出した。有機層を合併し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥させ、減圧濃縮して残渣を得た。この残渣をエタノールから再結晶させれば下記物性を有する d 体の所望化合物 6.32g が得られる。

融点：188-189℃

旋光度： $[\alpha]_D^{20} +22.2^\circ$ (メタノール)

元素分析、C₁₂H₁₁FN₂O₄：

計算 C 54.14, H 4.16, N 10.52

実測 C 54.29, H 4.25, N 10.53

b) 1 体の製造

上記 a) 項において N-メチルキニウム塩の再結晶時に得られた母液を減圧濃縮すれば残渣が得られる。この残渣に酢酸エチル 1.25 ml と水 3.5 ml との混液を添加し、氷冷下に激しく攪拌しながら 16% 塩酸水溶液 35.0 ml を滴加し、次いでこの混合物を 30 分間攪拌した。有機層を分取し、水層については更に酢酸エチル抽出した。両有機層を合併し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥させ、溶媒を留去させて結晶性残渣を 12.0 g 得た。

この残渣 11.3 g (42.4 ミリモル) をエタノール 200 ml に溶解させ、氷冷攪拌下にシンコニ・メトヒドロキシド水溶液 (46.4 ミリモル) を滴加し、室温で 1 時間攪拌し、次いで溶媒を留去させ、得られた残渣をエタノールにより結晶化させて回収した。この結晶をメタノールから再結晶させれば下記物性を有する N-メチルシンコニウム・1-6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-2-ヒドロキシメチル-スピロ[4H-1-ベンゾピラン-4,4'-イミダゾリジン]-2',5'-ジオン塩

実測 C 54.31, H 4.15, N 10.54

製造例 7

d1-2-クロロメチル-6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-スピロ[4H-1-ベンゾピラン-4,4'-イミダゾリジン]-2',5'-ジオン

製造例 5 に記載の方法で得た d1-6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-2-ヒドロキシメチル-スピロ[4H-1-ベンゾピラン-4,4'-イミダゾリジン]-2',5'-ジオン 2.66 g (10 ミリモル) を N,N-ジメチルホルムアミド 20 ml に溶解させ、塩化チオニル 1.19 g (10 ミリモル) を添加し、室温で 2 時間攪拌し、次いで 80-85℃ で 4 時間攪拌した。反応溶液を氷水 100 ml に注加し、析出する結晶を回収し、この結晶に酢酸エチル 70 ml 及び水 50 ml を添加して酢酸エチル抽出した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を留去させて得た淡黄色残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフ(展開溶媒: 酢酸エチル/オ-ヘキサン=1/1)により精製すれば所望の化合物

15.6 g が得られる。

融点: 244-246℃ (分解)

旋光度: $[\alpha]_D^{20} +3.8^\circ$ (メタノール)

元素分析, $C_{32}H_{35}FN_4O_5$

計算 C 66.88, H 6.14, N 9.75

実測 C 67.04, H 6.32, N 9.82

上記のようにして得た N-メチルシンコニウム塩 15.0 g (26.1 ミリモル) を酢酸エチル 610 ml と水 17.0 ml との混液に添加し、氷冷下に激しく攪拌しながら 16.0% 塩酸水溶液 17.0 ml を滴加し、この混合物を 30 分間攪拌した。

有機層を分取し水層については更に酢酸エチルで抽出した。有機層を合併し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥させた後に溶媒を留去させ、得られた残渣をエタノールから再結晶させれば下記物性を有する 1 体の所望化合物が 6.31 g 得られる。

融点: 188-189℃ (分解)

旋光度: $[\alpha]_D^{20} -23.1^\circ$ (メタノール)

元素分析, $C_{12}H_{11}FN_2O_4$:

計算 C 54.14, H 4.16, N 10.52

が 2.42 g (85.1%) 得られる。

融点: 212-214℃

NMR スペクトル (DMSO- d_6) δ ppm:

1.86 - 2.43 (2H, m)

3.90 - 4.30 (2H, m)

4.76 - 5.23 (1H, m)

6.90 - 7.40 (3H, m)

8.46 (1H, brs)

10.00 - 11.50 (1H, br)

Mass スペクトル (EI/DI) m/e:

284 (M^+), 248, 219, 205, 177,

164, 137

元素分析, $C_{12}H_{10}ClFN_2O_5$:

計算 C 50.63, H 3.54, N 9.84

実測 C 50.77, H 3.40, N 9.71

製造例 8

d-2-クロロメチル-6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-スピロ[4H-1-ベンゾピラン-4,4'-イミダゾリジン]-2',5'-ジオン

製造例 6 に記載の方法で得た d-6-フルオロ

- 2,3 - ジヒドロ - 2 - ヒドロキシメチル - スピロ [4H - 1 - ベンゾピラン - 4,4' - イミダゾリジン] - 2',5' - ジオン 600mg (2.25ミリモル) を N,N - ジメチルホルムアミド 3.00ml に溶解させ、塩化チオニル 0.170ml (2.39ミリモル) を添加し、室温で3時間、次いで 80℃ で3時間撹拌した。

その後、製造例7と同様に処理して所望化合物 461mg (71.8%) を得た。

融点: 239-240℃

旋光度: $[\alpha]_D^{20} + 216^\circ$ (メタノール)

元素分析, $C_{12}H_{10}ClFN_2O_3$:

計算 C 50.63, H 3.54, N 9.84

実測 C 50.72, H 3.49, N 9.94

製造例9

1 - 2 - クロロメチル - 6 - フルオロ - 2,3 -
ジヒドロ - スピロ [4H - 1 - ベンゾピラン -
4,4' - イミダゾリジン] - 2',5' - ジオン

製造例8に記載の方法と同様にして、但し製造例6に記載の方法で得た 1 - 6 - フルオロ - 2,3

ミリモル) を添加し、室温で2時間、次いで 80℃ で1.5時間撹拌した。得られた反応溶液を氷水 40ml 中に注加し、30分間撹拌した後酢酸エチルで抽出した。

有機層を水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を減圧留去させて得た残渣をアセトン / n - ヘキサンから再結晶させれば所望化合物が 3.40g (77.3%) 得られる。

融点: 209-211℃

IR スペクトル ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$) cm^{-1} :

1780, 1740, 1495

NMR スペクトル (DMSO- d_6) δ ppm :

1.87 - 2.43 (2H, m)

3.73 - 4.03 (2H, m)

4.73 - 5.20 (1H, m)

6.83 - 7.47 (3H, m)

8.53 (1H, brs)

11.05 (1H, brs)

元素分析, $C_{12}H_{10}BrFN_2O_3$:

計算 C 43.79, H 3.06, N 8.51

- ジヒドロ - 2 - ヒドロキシメチル - スピロ [4H - 1 - ベンゾピラン - 4,4' - イミダゾリジン] - 2',5' - ジオン 600mg (2.25ミリモル) を出発物質として用いることにより、所望化合物 492mg (76.6%) を得た。

融点: 239-240℃

旋光度: $[\alpha]_D^{20} - 217^\circ$ (メタノール)

元素分析, $C_{12}H_{10}ClFN_2O_3$

計算 C 50.63, H 3.54, N 9.84

実測 C 50.46, H 3.34, N 9.86

製造例10

d1 - 2 - プロモメチル - 6 - フルオロ - 2,3 -
ジヒドロ - スピロ [4H - 1 - ベンゾピラン -
4,4' - イミダゾリジン] - 2',5' - ジオン

製造例5に記載の方法により得た d1 - 6 - フルオロ - 2,3 - ジヒドロ - 2 - ヒドロキシメチル - スピロ [4H - 1 - ベンゾピラン - 4,4' - イミダゾリジン] - 2',5' - ジオン 3.60g (13.5ミリモル) を N,N - ジメチルホルムアミド 28.0ml に溶解させ、この溶液に臭化チオニル 3.47g (16.7

実測 C 43.67, H 3.02, N 8.48

製造例11

d - 2 - プロモメチル - 6 - フルオロ - 2,3 -
ジヒドロ - スピロ [4H - 1 - ベンゾピラン -
4,4' - イミダゾリジン] - 2',5' - ジオン

製造例6に記載の方法で得られた d - 6 - フルオロ - 2,3 - ジヒドロ - 2 - ヒドロキシメチル - スピロ [4H - 1 - ベンゾピラン - 4,4' - イミダゾリジン] - 2',5' - ジオン 2.00g (7.51ミリモル) を N,N - ジメチルホルムアミド 15.0ml に溶解させ、臭化チオニル 0.640ml (8.27ミリモル) を添加して室温で2時間撹拌し、次いで1.5時間還流した。

得られた反応溶液を氷水 67.0ml 中に注加し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を減圧留去させて残渣を得た。この残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフ (展開溶媒: 酢酸エチル / n - ヘキサン = 1 / 1) により精製し、溶出液を留去させて得られた結晶を酢酸エチルから再結晶させて所望の

化合物を1.74g (70.4%) 得た。

融点: 226-227℃

旋光度: $[\alpha]_D^{20} +19.3^\circ$ (メタノール)

元素分析, $C_{12}H_{10}BrFN_2O_3$:

計算 C 43.79, H 3.06, N 8.51

実測 C 43.75, H 2.80, N 8.63

製造例 12

1-2-プロモメチル-6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-スピロ[4H-1-ベンゾピラン-4,4'-イミダゾリジン]-2',5'-ジオン

製造例 11 に記載の方法と同様にして、但し製造例 6 に記載の方法で得た 1-6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-2-ヒドロキシメチル-スピロ[4H-1-ベンゾピラン-4,4'-イミダゾリジン]-2',5'-ジオン 2.00g (7.51 ミリモル) を出発物質として用いることにより、所望化合物 1.81g (73.3%) を得た。

融点: 226-227℃

旋光度: $[\alpha]_D^{20} -19.3^\circ$ (メタノール)

元素分析, $C_{12}H_{10}BrFN_2O_3$:

ムで乾燥させ、溶媒を減圧留去させて褐色残渣を得た。この残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフ(展開溶媒: 酢酸エチル/n-ヘキサン=1/1)により精製して所望化合物を1.43g (35.6%) 得た。

融点: 183-185℃

IR スペクトル (ν_{\max}^{KBr}) cm^{-1} :

1780, 1730, 1495

NMR スペクトル (DMSO- d_6) δ ppm:

1.83 - 2.43 (2H, m)

3.90 - 5.47 (3H, m)

6.80 - 7.43 (3H, m)

8.50 (1H, bra)

11.03 (1H, bra)

Mass スペクトル (EI/DI) m/z :

268(M^+), 248, 219, 205, 197,

192, 177, 164, 137

参考例

d1-2-アジドメチル-6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-スピロ[4H-1-ベンゾピラン-

計算 C 43.79, H 3.06, N 8.51

実測 C 43.50, H 2.81, N 8.53

製造例 13

d1-6-フルオロ-2-フルオロメチル-2,3-ジヒドロ-スピロ[4H-1-ベンゾピラン-4,4'-イミダゾリジン]-2',5'-ジオン

アルゴン雰囲気下にテトラヒドロフラン 15 ml を -50℃ に冷却し、ジエチルアミノサルファトリフルオライド 4.09g (25 ミリモル) 及び製造例 5 に記載の方法で得た d1-6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-2-ヒドロキシメチル-スピロ[4H-1-ベンゾピラン-4,4'-イミダゾリジン]-2',5'-ジオン 3.99g (15 ミリモル) のテトラヒドロフラン 80 ml 溶液を上記の冷テトラヒドロフラン溶液に -50℃ 以下の温度条件下に滴加した。得られた反応混合物の温度を徐々に 25℃ に上昇させ、25-30℃ で 4.5 時間攪拌し、次いで溶媒を減圧留去させ、得られた残渣に氷水及び酢酸エチルを添加して酢酸エチル抽出した。分取した有機層を水洗し、無水硫酸ナトリウ

4,4'-イミダゾリジン]-2',5'-ジオン

製造例 7 に記載の方法で得た d1-2-クロロメチル-6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-スピロ[4H-1-ベンゾピラン-4,4'-イミダゾリジン]-2',5'-ジオン 4.26g (15 ミリモル) と、沃化ナトリウム 600 mg (4 ミリモル) と、アジ化ナトリウム 1.47g (23 ミリモル) とを N,N-ジメチルホルムアミド 20 ml に添加し、この溶液を 1.5 時間還流させた後に 50 ml の氷水中に注加した。生成した結晶を回収し、この結晶に酢酸エチル及び水を添加して酢酸エチル抽出した。酢酸エチル層を水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去させ、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフ(展開溶媒: 酢酸エチル)により精製して所望化合物を 3.06g (70.1%) 得た。

NMR スペクトル (DMSO- d_6) δ ppm:

2.00 - 2.40 (2H, m)

3.56 - 3.93 (2H, m)

4.83 - 5.26 (1H, m)

6.86 - 7.50 (3H, m)

8.48 (1H, brs)

11.07 (1H, brs)

Mass スペクトル (EI/DI) m/z :291(M^+)、248、192製造例 14

d1-2-アミノメチル-6-フルオロ-2,3-
ジヒドロ-スピロ[4H-1-ベンゾピラン-
4,4'-イミダゾリジン]-2',5'-ジオン

20% Pd-C 0.6g を 50% 含水エタノール
 20 ml に懸濁させ、参考例に記載の方法で得た
 d1-2-アジドメチル-6-フルオロ-2,3-ジ
 ヒドロ-スピロ[4H-1-ベンゾピラン-4,4'-
 -イミダゾリジン]-2',5'-ジオン 3.0g (10
 ミリモル) を溶解させたエタノール 160 ml 溶液
 を上記の Pd-C 懸濁液に添加し、常圧下に室温で
 16 時間接触還元させた。

次いで触媒を除去し、母液を減圧濃縮して得ら
 れた残渣をエタノールから再結晶させて所望化合
 物を 2.5g (84.0%) 得た。

代表的化合物である 6-フルオロ-2,3-ジヒド
 ロ-スピロ[4H-1-ベンゾピラン-4,4'-イ
 ミダゾリジン]-2',5'-ジオンの d1 体、d 体及び
 l 体であり、表 1 における IC₅₀ とはアルドースリ
 ダクターゼの 50% 阻害濃度を意味している。

被験化合物

A : d1-6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-2',5'-
 ジオキソ-スピロ[4H-1-ベンゾピラン
 -4,4'-イミダゾリジン]-2-カルボキサ
 ミド (製造例 2)

B : d-6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-2',5'-
 ジオキソ-スピロ[4H-1-ベンゾピラン
 -4,4'-イミダゾリジン]-2-カルボキサ
 ミド (製造例 3 の a 項)

C : l-6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-2',5'-
 ジオキソ-スピロ[4H-1-ベンゾピラン
 -4,4'-イミダゾリジン]-2-カルボキサ
 ミド (製造例 3 の b 項)

D : d1-2-クロロメチル-6-フルオロ-2,3
 -ジヒドロ-スピロ[4H-1-ベンゾピラ

融点 : 231-233 °C (分解)

IR スペクトル ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$) cm^{-1} :

1775、1725

NMR スペクトル (DMSO-d₆) δ ppm :

1.67 - 2.67 (2H, m)

2.80 (2H, d)

4.33 - 5.00 (1H, m)

4.83 - 6.00 (1H, br)

6.77 - 7.43 (3H, m)

Mass スペクトル (EI/DI) m/z :265(M^+)、248薬効薬理試験例 1

(アルドースリダクターゼ阻害作用)

被験化合物及び対照化合物として下記の化合物
 を用い Kador 等の方法 [P.F. Kador et al
 「Biochem. Chem」第 8 巻第 81 頁 (1978 年)]
 に準拠してアルドースリダクターゼ阻害活性を調
 定した。結果は下記の表 1 に示される通りであっ
 た。尚、対照化合物として採用された化合物は特
 開昭 53-53653 に開示されている化合物の内の

ン-4,4'-イミダゾリジン]-2',5'-ジオン
 (製造例 7)

E : d-2-クロロメチル-6-フルオロ-2,3
 -ジヒドロ-スピロ[4H-1-ベンゾピラ
 ン-4,4'-イミダゾリジン]-2',5'-ジオン
 (製造例 8)

F : l-2-クロロメチル-6-フルオロ-2,3
 -ジヒドロ-スピロ[4H-1-ベンゾピラ
 ン-4,4'-イミダゾリジン]-2',5'-ジオン
 (製造例 9)

G : d1-2-ブロモメチル-6-フルオロ-2,3
 -ジヒドロ-スピロ[4H-1-ベンゾピラ
 ン-4,4'-イミダゾリジン]-2',5'-ジオン
 (製造例 10)

H : d-2-ブロモメチル-6-フルオロ-2,3
 -ジヒドロ-スピロ[4H-1-ベンゾピラ
 ン-4,4'-イミダゾリジン]-2',5'-ジオン
 (製造例 11)

I : l-2-ブロモメチル-6-フルオロ-2,3
 -ジヒドロ-スピロ[4H-1-ベンゾピラ

ン - 4,4'-イミダゾリジン] - 2',5'-ジオン

(製造例12)

対照化合物

J : dl - 6 - フルオロ - 2,3 - ジヒドロ - スピロ

[4 H - 1 - ベンゾピラン - 4,4' - イミダゾ

リジン] - 2',5' - ジオン

K : d - 6 - フルオロ - 2,3 - ジヒドロ - スピロ

[4 H - 1 - ベンゾピラン - 4,4' - イミダゾ

リジン] - 2',5' - ジオン

L : l - 6 - フルオロ - 2,3 - ジヒドロ - スピロ

[4 H - 1 - ベンゾピラン - 4,4' - イミダゾ

リジン] - 2',5' - ジオン

表 1

化合物	阻 害 活 性 (%)							IC ₅₀ (M)
	10 ⁻⁸ M	3.3×10 ⁻⁸ M	10 ⁻⁷ M	3.3×10 ⁻⁷ M	10 ⁻⁶ M	3.3×10 ⁻⁶ M	10 ⁻⁵ M	
被験化合物								
A	20	51	80	93	—	—	—	3.2×10 ⁻⁸
B	39	80	93	—	—	—	—	1.4×10 ⁻⁸
C	—	—	—	—	—	—	27	—
D	—	28	53	78	—	—	—	9.0×10 ⁻⁸
E	21	38	66	—	—	—	—	4.7×10 ⁻⁸
F	—	—	—	—	28	52	74	2.9×10 ⁻⁶
G	—	22	42	70	—	—	—	1.3×10 ⁻⁷
H	—	35	59	82	—	—	—	6.8×10 ⁻⁸
I	—	—	—	—	31	54	75	2.7×10 ⁻⁶
対照化合物								
J	—	10	17	46	71	85	—	3.9×10 ⁻⁷
K	—	15	34	61	80	88	—	2.0×10 ⁻⁷
L	—	—	—	—	—	—	32	—

薬効薬理試験例 2

(ガラクトース負荷ラットの坐骨神経におけるガラクトース阻害抑制作用)

体重50g前後のSD系雄性ラットを実験動物として、30%ガラクトース含有粉末食の給餌下_日に本発明による被験化合物及び対照化合物を1回0.4~5.0mg/kgの用法で強制的に経口投与した。ガラクトース食給餌の9日目(被験及び対照化合物の最終投与から1日後)に実験動物の坐骨神経を摘出してガラクトース阻害量を測定した。

実験は2回に亘って実施されたので対照化合物において重複する処があるが結果は下記表2及び3に示される通りであった。尚、表中においてED₅₀とは化合物無投与群におけるガラクトース阻害に対する50%抑制用量を意味している。

表 2

化合物	ED ₅₀ (mg/kg)
被験化合物	
A	3.3
B	1.3
対照化合物	
J	36.6
K	18.0

表 3

化合物	ED ₅₀ (mg/kg)
被験化合物	
D	1.3
E	0.6
G	7.2
H	2.2
対照化合物	
J	31.5

上記の薬効薬理試験例1及び2に示される結果から、本発明による化合物は極めて優れたアルドースリダクターゼ阻害活性を有していること、殊にd体及びd1体が高い活性を有しており、特にd体が著るしく高い活性を有していることが判る。

処方例1 (錠剤)

下記諸成分を配合し、常法により打錠して、活性成分を1錠当たり50mg含有する経口投与用錠剤を得た。

尚、本発明による化合物の配合量を変ずることにより1錠当たりの活性成分含有量を1.0、4.0、5.0、10、25、100mg等とすることができる。

成 分	配合量
d-6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-2',5'-ジオキソ-スピロ[4H-1-ベンゾピラン-4,4'-イミダゾリジン]-2-カルボキサミド (製造例3のa項)	50(g)
クエン酸ナトリウム	25
アルギニン	10

ポリビニルピロリドン 10

ステアリン酸マグネシウム 5

処方例2 (カプセル剤)

下記の諸成分を配合し、常法によりカプセルに充填して、1個当たり活性成分を10mg含有するカプセル剤を得た。

成 分	配合量
d-2-クロロメチル-6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-スピロ[4H-1-ベンゾピラン-4,4'-イミダゾリジン]-2',5'-ジオン (製造例8)	10(g)
乳 糖	70
トウモロコシ澱粉	20

特許出願人 株式会社三和化学研究所

代理人 弁理士 佐々木 功

第 1 頁の続き

⑤ Int. Cl. 4

識別記号

庁内整理番号

//(C 07 D 495/10
235:00
333:00)

⑫発	明	者	水	野	邦	治	愛知県丹羽郡大口町大字小口字馬場53
⑫発	明	者	松	原		旭	愛知県尾張旭市北山町北山126
⑫発	明	者	加	藤	憲	明	愛知県春日井市下条町1212-1
⑫発	明	者	澤	井	喜	一	千葉県船橋市二宮1-36-14